

УРОНЕТ

Българската асоциация по Урология,
Нефрология и Трансплантология
(БАУНТ УРОНЕТ)
Ул. "Г. Софийски", 1;
1431, София, България

Главен редактор: П. Панчев (София)
Editor-in-chief: P. Panchev (Sofia)

Зам. Главни редактори: Хр. Куманов (София), Я. Янев (София), Ч. Славов (София)

Deputy Editor-in-chief: H. Kumanov (Sofia), Y. Yanev (Sofia), Ch. Slavov (Sofia)

Секретар: М. Георгиев (София)
Secretaries: M. Georgiev (Sofia)

Редакционна колегия (Editorial board): А. Банчев (Пловдив), Б. Зозиков (София), Е. Наумова (София), К. Нейков (София), К. Янев (София), Л. Петкова (Варна), П. Петров (София), П. Симеонов (София), С. Кирилов (София), С. Николов (София), Ст. Чакъров (София), Т. Захариев (София)

Редакционен съвет (Advisory board): А. Мандевски (Пловдив), А. Михова (София), Б. Киперова (София), Б. Петров (София), В. Владимирова (София), Г. Венков (София), З. Краев (София), И. Табаков (София), Й. Узунова (София), М. Николовски (София), М. Станкев (София), Р. Джераси (София), М. Гичева (София), С. Атанасова (София), Т. Патрашков (София).

БР. 1/2010

**Българска
Урология,
Нефрология и
Трансплантология
(Уронет)**

Том I, Брой 1

2010

**Bulgarian
Urology,
Neurology and
Transplantology
(Uronet)**

Volume I, Number 1

СЪДЪРЖАНИЕ

CONTENTS

ПРИРОДНИ И НАУЧНИ
ПРЕДИЗВИКАТЕЛСТВА ПРЕД
УРОЛОГИЧНАТА ОБЩНОСТ

Узунова Й. 5

☐ **ОНКОЛОГИЯ**

- ЦИСТОПРОСТАТЕКТОМИЯ – МЕТОДИ
ЗА УРИННА ДЕРИВАЦИЯ,
ПОКАЗАНИЯ, ПРЕДИМСТВА И
НЕДОСТАТЪЦИ, РЕЗУЛТАТИ
*Салтиров Ил., Драгиев Д., Николов Св.,
Василев Вл., Василев Д., Петков Ц.,
Петкова Кр. 7*
- ИСТОРИЧЕСКО РАЗВИТИЕ И
ПРИЛОЖЕНИЕ НА КОНЦЕПЦИЯТА ЗА
СЕНТИНЕЛНИ ЛИМФНИ ВЪЗЛИ
Колев Н. 13
- АНАЛИЗ НА ПОВЕДЕНИЕТО ПРИ
T1 РАК НА ПИКОЧНИЯ МЕХУР,
КРИТИЧНИТЕ МОМЕНТИ, ТРУДНИТЕ
РЕШЕНИЯ, ДОБРИЯТ ИЗБОР
*Марияновски В., Оцетов Ал.,
Зозиков Б. 19*

☐ **ONCOLOGY**

- CYSTOPROSTATECTOMY – METHODS
OF URINARY DIVERSION,
INDICATIONS, ADVANTAGES AND
DISADVANTAGES, RESULTS
*Saltirov Il., Dragiev D., Nikolov Sv.,
Vasilev Vl., Vasilev D., Petkov Ts.,
Petkova Kr. 7*
- HISTORICAL ASPECTS AND
DEVELOPMENT OF CONCEPT OF
SENTINEL LYMPH NODES
Kolev N. 13
- ANALYSIS OF THE TREATMENT OF T1
BLADDER CANCER, THE CRITICAL
MOMENTS, THE DIFFICULT
DECISIONS, THE GOOD CHOICE
*Mariyanovski V., Otzetov Al.,
Sosikov B. 19*

ПРИРОДНИ И НАУЧНИ ПРЕДИЗВИКАТЕЛСТВА ПРЕД УРОЛОГИЧНАТА ОБЩНОСТ

Узунова Й.

Клиника по Урология, УМБАЛ “Александровска”

Отбелязването и провеждането на Юбилейната 25-годишнина на Европейската Урологична Асоциация (EAU) в Барселона, Испания, (16–20 април 2010) бе съпроводено от активирането на исландския вулкан Еяфялайокул. Очакванията на организаторите да привлекат и посрещнат около 11 000 делегати от цял свят и приблизително 3 000 фармацевтични компании с техните представители не се състоя поради последствията от неговата дейност и затворените въздушни пространства не само над Европа, но и на САЩ, Япония, Китай. Вече стана традиция в тези форуми да участват учени и практики от Азия, от Близкия Изток, от Африка, което превръща събитието в авторитетна световна проява. Действителният брой посетители в събитието не надхвърли повече от 7 000 участници, които пристигаха със закъснение за конгреса до последния му ден. Не бяха малко и случаите, при които симпозиумите концентрираха опит и познания, предавани от разстояние.

Генералният секретар на асоциацията проф.Пер-Андерс Абрахамсон говори на откриването на форума за предизвикателствата и перспективите, които ще променят европейската урология. В този материал ще бъде представено участието на **Amgen** и новия медикамент **denosumab**.

Amgen Симпозиумът, който се проведе на 17.04.2010 г., предизвика голям интерес сред аудиторията и доведе до един сериозен дебат и дискусия, свързани с обсъжданите теми. Той бе открит със серия от видеоклипове и бе дадена възможност на всеки, който пожелае, да се включи в попълването на предлаганите от **Amgen** въпросници, засягащи загубата на

костна маса, асоциацията на фрактури сред мъжете с установен рак на простатната жлеза и достъпа на тези хора до болничното лечение.

Презентацията на проф. **Bertrand Tombal** беше представена от проф. **Kurt Miller** поради невъзможност първият да участва в конгреса в Барселона по вече споменатите причини. В нея се третира темата за андроген депривраща терапия (ADT) върху костната структура и ефектът, който може да има тя върху пациентите като болестност и смъртност. Бяха представени най-новите данни от проучвания за ефекта на препаратите за лечението на простатния рак, свързани със загубата на костна плътност и маса (СТIBL) – проучване 138, като се подчерта, че продуктът **denosumab** предпазва от костната загуба. Само два препарата понижават риска, сравнен с плацебо ефекта от пациенти, приемащи ADT. Последващата дискусия акцентира върху въпросите, свързани с показанията за провеждане на специфична терапия поради костна загуба; риска от фрактури, свързан с приема на ADT, както и идентификация на този риск при всеки отделен пациент.

Проф. **Marc Colombel** представи механизмите на костната загуба при мъжете с рак на простатната жлеза, включително и централната роля на RANK лигандното сигнализиране. Видеоматериал даде разяснение за това каква е нормалната физиология на костната система и нарушенията, които настъпват при нея в следствие на развитието на раковото заболяване, като бе очертан порочният кръг на костна деструкция и разрастване на раковата тъкан, медирано от RANK лиганда.

Последната презентация бе изнесена от **проф. Cora Sternberg**. Бяха резюмирани данните, получени от Фаза 3 на проучването на **denosumab** при различните типове рак. Бяха представени и предварителните резултати от Фаза 3 на проучването на **denosumab** в противовес на **zoledronic acid** във връзка с отлагане във времето на SREs при мъжете с кастрационно-резистентен простатен рак (CRPC). Бяха обявени и резултатите от проучване за костните метастази – проучване 103 и проучване 147 и тези от ефекта на **denosumab** срещу плащето за едно по-продължително без метастази съществуване на пациентите с кастрационно-резистентния простатен рак (CRPC).

С голямо задоволство и гордост беше отбелязано, че **Denosumab** е първото, изцяло човешко моноклонално антитяло, което специфично блокира RANK Ligand, който е основен регулатор на остеокластната активност. Програмата за развитие на **Denosumab** е най-голямата програма, иницирана от компанията Амджен. По своята задълбоченост и всеобхватност, тя е израз на сериозния ангажимент към пациентите с потребност от съвременно лечение във връзка с по-добро качество на живот. Амджен проучва **Denosumab** при различни злокачествени тумори и свързаните с тях усложнения и последици в метастатичния стадий. В онкологичната програмата от клинични проучвания за **Denosumab** са включени над 11 000 пациенти. Препаратът е оценяван като ефект върху намалението на честотата на скелетни събития при пациенти с костни метастази от карцином на гърдата и простатата, както и за потенциала за отлагане във времето на развитие на костни метастази при рефрактерен на хормонотерапия простатен карцином.

Amgen даде официална вечеря за специалистите, която се проведе в известната **Casa Batlló** и стана повод за задълбочаване на контактите с уролозите и създаване на предпоставки за бъдещи съвместни дейности.

Към щанда на **Amgen** бе проявен голям интерес по време на конгреса, което се дължи на

интереса към фирмата, на интереса към препарата **Denosumab** и свързаните с него резултати, както и на интереса към интерактивната игра, предложена на делегатите на събитието. Той бе най-посещаваният щанд по време на EAU с приблизително 3 000 посетители, заинтересували се от проучванията на компанията, CD-rom постера, DVD материалите и др.

Ключовите съобщения на компанията достигнаха до различните делегати на конгреса чрез детайлни панелни платна, добре подготвените представители, както и чрез touch-screen активиращи се монитори.

По традиция Европейската асоциация връчи годишните си награди. Авторитетният **Willy Gregoir Medal** – признание за значим принос за развитието на урологията в Европа, бе връчен на известния проф. Франс Дебрайне, добре познат и на българските уролози. Проф. Джеймс Като от Шефилд, Великобритания, получи EAU **Crystal Matula Award** – награда за млад учен с потенциал да стане бъдещ лидер в урологията. За изключителен принос в развитието на бъбречната трансплантация в Испания, както и за успешна преподавателска работа наградата на името на проф. Фр. Дебрайне, учредена преди няколко години, бе връчена на проф. Вела Наварете от Мадрид. Награда за най-добра публикация върху ендоскопията в урологията, връчвана с подкрепата на KARL STORZ, получи д-р Мартин Марзалек от Виена.

Българската урологична общност участва в конгреса с постер на тема: „Взаимовръзка на риска от карцином на простатната жлеза със SNP полиморфни варианти на гена CYP1B1 в българската популация”, представен от д-р Еленко Попов и проф. Чавдар Славов от Катедрата по урология към МФ в София. Постерът обобщава резултати от проучване, осъществено съвместно с Центъра по молекулярна медицина, Катедрата по биохимия и Катедрата по патологична анатомия към Медицински факултет гр. София.

**ЦИСТОПРОСТАТЕКТОМИЯ – МЕТОДИ ЗА УРИННА ДЕРИВАЦИЯ,
ПОКАЗАНИЯ, ПРЕДИМСТВА И НЕДОСТАТЪЦИ, РЕЗУЛТАТИ**

*Салтиров Ил., Драгиев Д., Николов Св., Василев Вл., Василев Д., Петков Ц.,
Петкова Кр.*

Катедра Урология и Нефрология
МББАЛ – София, Военномедицинска академия

**CYSTOPROSTATECTOMY – METHODS OF URINARY DIVERSION,
INDICATIONS, ADVANTAGES AND DISADVANTAGES, RESULTS**

Saltirov Il., Dragiev D., Nikolov Sv., Vasilev Vl., Vasilev D., Petkov Ts., Petkova Kr.

Department of Urology and Nephrology
Military Medical Academy – Sofia

РЕЗЮМЕ

Въведение: Заместването на пикочния мехур с резервоар от илеум след радикална цистопростатектомия се явява разумно решение за повишаване на качеството на живот при селектирани пациенти. Предимствата се изразяват в липса на стоми и външни колектори, намаляване на психологическото неудобство и съхраняване на мъжката форма на поведение при акта на микция.

Материал и методи: За пет годишен период от 2003 до 2008 година сме лекували 540 пациента с карцином на пикочния мехур. При 46 от тях е извършена цистопростатектомия. При 25 пациента е осъществена кожна деривация на урината, при 7 пациента – деривация по метода на Mainz Rouch II, и при 14 пациента, чрез илеален ортотопичен мехур.

Резултати: При пациентите с кожна деривация имахме затруднен дренаж на урината от едната от кожните стоми при 7 пациента, което наложи поставяне на J интубиращ стенд. При един пациент с кожна уретеростома се извърши реоперация поради некроза на дисталния край на уретера с нова уретерокутанеостома. При 3 от пациентите с деривация в дебело черво имахме периодично изостряща се уринарна инфекция, налагаща лечение с парентерален антибиотик и при един пациент инсуфициенция на уретерната анастомоза, при което се постави перкутанна нефростома на засегнатия бъбрек. При 2 пациенти с ортотопичен пикочен мехур наблюдавахме инкомплетна инконтиненция за период от 3 месеца. Периоперативна смъртност имахме при един пациент с ортотопичен пикочен мехур на 6-ти следоперативен ден от спукване на мозъчна аневризма. Един пациент (T_{3b} N₂ M₀) почина 6 месеца след операцията и един (T_{3a} N₂ M₀) в края на 2-та година от мозъчна метастаза. Не сме наблюдавали развитие на късни органи или лимфни метастази при пациентите с ортотопичен пикочен мехур.

Заклучение: Извършването на илеоцистопластика е предпочитан метод за уринна деривация след цистопростатектомия. При наличието на запазен дистален сфинктер метода осигурява континентен резервоар с ниско налягане и голям капацитет, без уретерален рефлукс и с дневна и нощна уринна континентност. При невъзможност за създаване на илеален мехур деривацията по метода на Mainz Rouch II е добра алтернатива. Уретерокутанеостомията е показана при напреднал стадий на заболяването с лимфни или органи метастази, при кратка очаквана преживяемост.

КЛЮЧОВИ ДУМИ: карцином на пикочния мехур, радикална цистопростатектомия, уринна деривация

ABSTRACT

Introduction: The replacement of the urinary bladder by an ileal reservoir after radical cystoprostatectomy offers a chance for increased quality of life in selected patients. The advantages include lack of stomas and external collectors, decreased psychological discomfort and preservation of male behaviour during miction.

Materials and methods: For a 5-year period, from 2003 to 2008, we treated 540 patients with bladder cancer. 46 of them underwent cystoprostatectomy. In 25 patients a cutaneous urinary diversion was performed – in 7 of them using the Mainz Pouch II technique and in 14 – through ileal orthotopic bladder substitution.

Results: 7 of the patients with cutaneous urinary diversion had poor urinary drainage from one of the cutaneous stomas, which necessitated the placement of J-stent. One of the patients with cutaneous ureterostomy underwent reoperation and new ureterocutaneostomy because of necrosis of the distal end of the ureter. 3 of the patients with colonic urinary diversion had recurrent urinary tract infections, necessitating parenteral antimicrobial therapy and 1 patient had insufficiency of the ureteral anastomosis, which necessitated the placement of percutaneous nephrostomy of the affected kidney. 2 patients with orthotopic urinary bladder substitution had incomplete urinary incontinence for a period of 3 months. On the 6th postoperative day one patient died of ruptured cerebral aneurysm. One patient (T_{3b} N₂ M₀) died 6 months after the surgery and another one (T_{3a} N₂ M₀) died of cerebral metastasis at the end of the 2nd year. We didn't observe any late organic or lymph node metastases in the patients with orthotopic bladder replacement.

Conclusions: Ileocystoplasty following cystoprostatectomy is a preferred method of urinary diversion. In the presence of intact distal sphincter this technique provides continent reservoir with low pressure and increased capacity, without ureteral reflux and with diurnal and nocturnal urinary continence. If ileal neobladder construction is impossible, the Mainz Pouch II technique is a good alternative for urinary diversion. Ureterocutaneostomy is indicated for patients with advanced stage disease with lymph node and organic metastases and short-term life expectancy.

KEY WORDS: bladder cancer, radical cystoprostatectomy, urinary diversion

ВЪВЕДЕНИЕ

Карциномът на пикочния мехур е един от основните проблеми в урологията от гледна точка на диагнозата и лечението, което се дължи на неговата висока честота на разпространение, висока рецидивност и неговия ход на развитие (1, 2).

Карциномът на пикочния мехур е на пето място като причина за смърт, причинена от злокачествени заболявания (1.2% при жените и 4.0% при мъжете) (9, 10). Радикалната цистектомия стана основен метод за лечение на инвазивния карцином на пикочния мехур. Усъвършенстването на хирургичната техника за деривация на урината и постоперативните грижи направиха цистектомията широко приложима операция със сравнително кратък постоперативен период (1, 3).

Заместването на пикочния мехур с резервоар от илеум след радикална цистопростатектомия се явява разумно решение за повишаване на качеството на живот при селектирани пациенти.

Предимствата се изразяват в липса на стоми и външни колектори, намаляване на психологическото неудобство и съхраняване на мъжката форма на поведение при акта на микция (4, 5, 6).

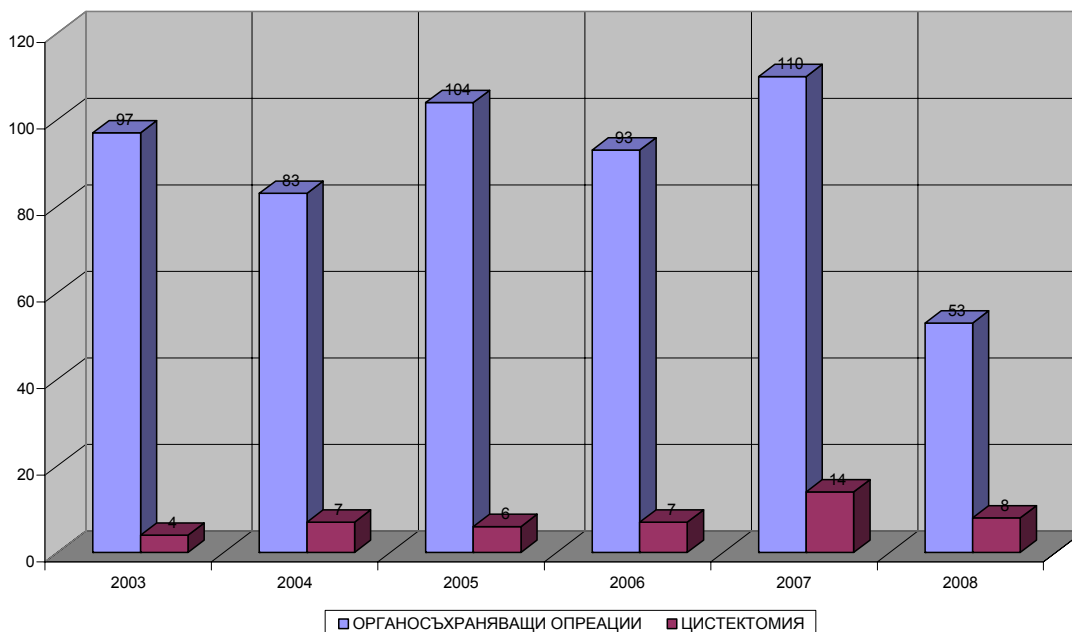
Целта на нашето изследване е ретроспективно, за пет годишен период от време, да проучим резултатите от радикалната цистектомия, при пациенти с инвазивен мехурен карцином и определим негативните прогностични фактори, повлияващи преживяемостта, както и да изследваме качеството на живот в зависимост от използвания начин за деривация на урината.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДИ

За пет годишен период от 2003 до 2008 година в Катедрата по урология и нефрология на Военномедицинска академия сме лекували 540 пациента с карцином на пикочния мехур.

При 46 мъже от тях е извършена цистопростатектомия (**фиг. 1**).

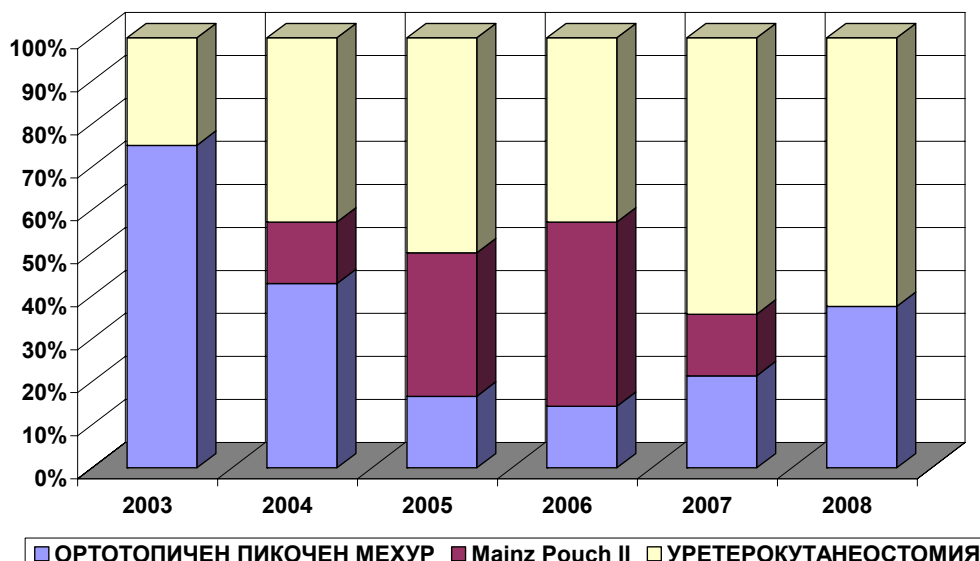
ОПЕРАТИВНО ЛЕЧЕНИЕ НА КАРЦИНОМА НА ПИКОЧНИЯ МЕХУР n=540



Фиг. 1

При 25 пациента (54%) е осъществена и при 14 пациента (31%), чрез илеален кожна деривация на урината, при 7 пациента ортотопичен мехур (фиг. 2). (15%)– деривация по метода на Mainz Pouch II,

МЕТОДИ ЗА УРИННА ДЕРИВАЦИЯ n=25



Фиг. 2

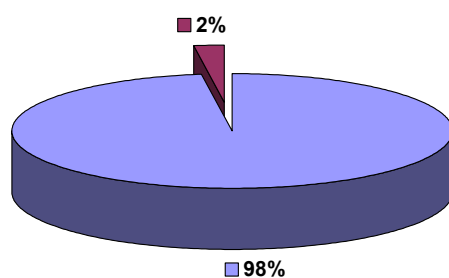
От 43 живи пациента (93%) са проследени 17.4 месеца. Извършван е физикален преглед, 32 пациента за среден период от наблюдение абдоминална ехография, лабораторни изслед-

вания, кръвно-газов анализ, урокултура и пациентите са отговаряли на въпроси, свързани с качеството на живот след операцията. При необходимост са извършвани рентгеноконтрастни изследвания.

РЕЗУЛТАТИ

Хистопатологичните изследвания на пикочния мехур след цистектомията установиха преходноклетъчен карцином в 97.8% (**фиг. 3**).

ХИСТОПАТОЛОГИЧНА ДИАГНОЗА



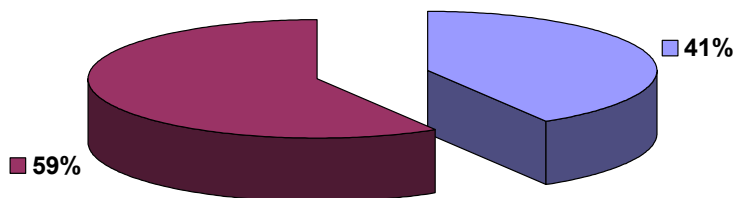
■ ПРЕХОДНОКЛЕТЪЧЕН КАРЦИНОМ ■ ДРУГИ

Фиг. 3

По патологичен стадий на тумора пациентите бяха разделени на две групи: пациенти с тумор, ограничен в стената на пикочния мехур

(pT2 – pT3a – 41.3%) и пациенти с тумор, инфилтриращ перивезиклните тъкани или съседни органи (pT3b – pT4 – 58.7%) (**фиг. 4**).

ПАТОЛОГИЧЕН СТАДИЙ НА ТУМОРА (pT)



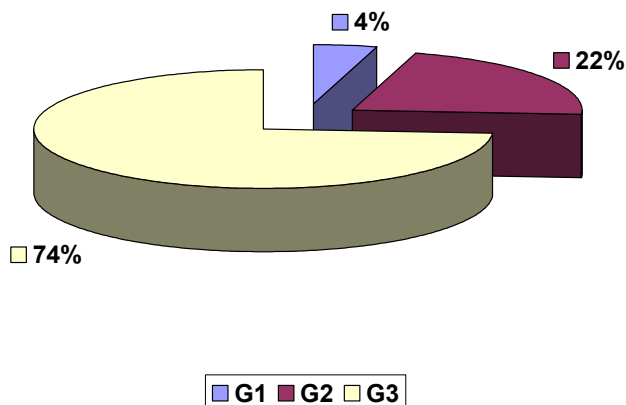
■ pT2 – pT3a ■ pT3b – pT4

Фиг. 4

Туморът беше градиран като G1, G2 и G3 в съответно 3.4%, 22.5% и 74.1%. Обхващане на

регионални лимфни възли беше хистологично потвърдено при 21 пациента (45%) (**фиг. 5**).

ПАТОЛОГИЧНА ДИФЕРЕНЦИАЦИЯ (G)



Фиг. 5

УСЛОЖНЕНИЯ

При пациентите с кожна деривация имахме затруднен дренаж на урината от едната от кожните стоми при 7 пациента, което наложи поставяне на J интубиращ стэнд.

При един пациент с кожна уретеростома се извърши реоперация поради некроза на дисталния край на уретера с нова уретерокутанеостома.

При 3 от пациентите с деривация в дебело черво имахме периодично изостряща се уринарна инфекция, налагаща лечение с парентерален антибиотик.

При един пациент с деривация в дебело черво се получи инсуфициенция на уретерната анастомоза, при което се постави перкутанна нефростома на засегнатия бъбрек.

При 2 пациенти с ортотопичен пикочен мехур наблюдавахме инкомплетна инконтиненция за период от 3 месеца.

Периоперативна смъртност имахме при един пациент с ортотопичен пикочен мехур на 6-ти следоперативен ден, причинена от спукване на мозъчна аневризма. Един пациент (T3b N2 M0, G3) почина 6 месеца след операцията и един (T3a N2 M0, G3) в края на 2-та година от мозъчна метастаза.

Не сме наблюдавали развитие на късни органни или лимфни метастази при пациентите с ортотопичен пикочен мехур.

ОБСЪЖДАНЕ

Като негативни фактори с прогностична стойност при пациентите с карцином на пикочния мехур, при които е извършена цистопростатектомия, определяме перивезикалната инвазия на тумора (pT3b – pT4), лимфните метастази pN+ и ниската диференциация на тумора G3. Тези параметри бяха свързани с постоперативна смъртност в рамките на 2 години след операцията.

Възрастта на пациентите и предоперативно установените функционални нарушения на горния уринарен тракт (хидронефроза, ХБН I ст.) не оказваха влияние върху преживяемостта.

Качеството на живот беше сходно и за трите групи пациенти (уретерокутанеостомия, Main Rauch II и илеален мехур), но бяха установени някои разлики, отнасящи се за общото състояние на пациентите.

Пациентите с деривация на урината в дебелото черво определят своя предоперативен здравен статус като по-лош в сравнение с останалите две групи. Пациентите с континентна деривация на урината показват по-добро емоционално състояние и ниска степен на безпокойство за професионалните и социалните си ангажименти, както и за грижите за собственото си обслужване.

Пациентите с обикновена уринна деривация (уретерокутанеостомия, нефростома) показва добра психологична адаптация въпреки

създаденото трудно положение по отношение на хигиена и обслужване.

Радикалната цистектомия е най-добрият метод за лечение на инвазивния карцином на пикочния мехур, въпреки че по литературни данни предлага малка вероятност за пълно излекуване на пациента. Съобщава се за преживяемост от 5 години при около 1/5 пациентите, като около половината от смъртните случаи са през първата година след операцията (8, 9).

Най-добрите кандидати за радикална цистектомия са пациентите с ограничен в границите на органа тумор с висока или средна степен на диференциация (G1, G2) (7,10). При другите случаи цистектомията е палиативна операция, при която е оправдан обикновен метод за деривация на урината (уретрокутанеостомия, перкутанна нефростомия) (10).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Извършването на илеоцистопластика е предпочитан метод за уринна деривация след цистопростатектомия. При наличието на запазен дистален сфинктер методът осигурява континентен резервоар с ниско налягане и голям капацитет, без уретерален рефлукс и с дневна и нощна уринна континентност и добро качество на живот. Избягват се неудобствата на обслужването, психологическата и социална адаптация, съществуващи при пациентите, при които се налага извършване на кожна деривация или перкутанна нефростомия.

При невъзможност за създаване на илеален мехур деривацията по метода на Mainz Rouch II е добра алтернатива.

Уретерокутанеостомията е показана при напреднал стадий на заболяването с лимфни или органни метастази, при кратка очаквана преживяемост.

КНИГОПИС

1. Панчев П., Хр. Куманов, П. Петров. *Деривации след цистектомия – правило или овладени техники.* Хирургия 1999; 4: 20-22.

2. Панчев П., Хр. Куманов, Кр. Янев. *Континентна деривация на урината тип (a modo) Майнц II.* Хирургия 1999; 6: 16-18.

3. Славов Ч. *Трайни деривации на урината – сегашно състояние и перспективи.* Хирургия 1999; 1: 67-74.

4. Чакъров Ст. *Ортопичен пикочен мехур от илеум чрез автоматични шевове след радикална цистопростатектомия.* Хирургия 1997; 1: 7-12.

5. Шопов А., А. Банчев, В. Сираков. *Модифициран ортопичен мехур от илеум.* Урология 2002; 8; 3: 72-77.

6. Шишков Д., Г. Матеев, Ив. Касабов. *Ерзац мехур от тънко черво след радикална цистектомия по метода на Щудер.* Урология 2000; 6; 3: 91-93.

7. Studer, U.E. Zingg, E.J. *Ileal orthotopic bladder substitutes. What we have learned from 12 years' experience with 200 patients.* Urol Clin North Am, 24: 781, 1997.

8. Benson, M.C., Seaman, E.K., Olsson, C.A. *The ileal ureter neobladder is associated with a high success and a low complication rate.* J Urol, 155: 1585, 1996

9. Gschwend JE. *Bladder substitution.* Curr Opin Urol 2003; 13(6):477-82. *Overview on last year's developments in bladder substitution.*

10. Madersbacher S, Studer UE. *Contemporary cystectomy and urinary diversion.* World J Urol 2002; 20(3):151-7. *Important developments in radical cystectomy and urinary diversion that were accomplished during the last decade are reviewed.*

АДРЕС ЗА КОРЕСПОНДЕНЦИЯ:

Доц. г-р Илия Салтиров г.м.
МББАЛ София,
Военномедицинска академия
Категра по урология и нефрология
Ул. "Георги Софийски" N 3
София – 1606 Tel: +359-2-922 52 08
e-mail: saltirov@vma.bg

ADDRESS FOR CORRESPONDENCE:

Assoc.Prof. Iliia Saltirov M.D. Ph. D.
Department of Urology and Nephrology
Military Medical Academy
"St. Georgi. Sofiiski " Str. N3
1606 – Sofia, Bulgaria
Tel: +359-2-922 52 08
e-mail: saltirov@vma.bg

ИСТОРИЧЕСКО РАЗВИТИЕ И ПРИЛОЖЕНИЕ НА КОНЦЕПЦИЯТА ЗА СЕНТИНЕЛНИ ЛИМФНИ ВЪЗЛИ

Колев Н.

Клиника по урология – УМБАЛ „Д-р Г. Странски“, Плевен

HISTORICAL ASPECTS AND DEVELOPMENT OF CONCEPT OF SENTINEL LYMPH NODES

Kolev N.

Clinic of urology – University hospital „Dr G. Stranski“, Pleven

РЕЗЮМЕ

Лимфната система като цяло и различните нейни отдели се обхващат често от патологични процеси от неопластично естество. Концепцията за сентинелните лимфни възли, както е позната в наши дни не е открита изведнъж. Тя е резултат от серия от опити имащи за цел решаване на специфични проблеми и обмисляне на значителен по обем предварително съществуващи данни. Правилната оценка на лимфния статус е от решаващо значение при лечението на новооткрити случаи на ракцином.

КЛЮЧОВИ ДУМИ: Сентинелни лимфни възли, Простатен карцином, Лимфна дисекция

ABSTRACT

Lymphatic system as a whole and its various parts are often covered by the pathological neoplastic processes. The concept of sentinel lymph node as we understand it today was not developed at once. It resulted from a series of attempts to solve specific problems, clever thinking and a considerable amount of pre-existing data. Proper assessment of lymph node status is of crucial importance in the treatment of newly diagnosed cancer.

KEYWORDS: Sentinel lymph nodes, Prostate cancer, Lymph node dissection

Концепцията за сентинелните лимфни възли е резултат от серии от опити за разрешаване на специфични проблеми и преосмисляне на съществуващи данни. През 1930 г. анатомът J. H. Gray анализира лимфната система чрез инжектиране на колоида thorium dioxide (индиректна лимфография). Изводите на Gray са едни от първите възгледи, водещи до съвременните идеи за сентинелния възел (1).

През 1950 г. за първи път се използва метиленово синьо при операция на стомашен карцином с цел „обективизиране на първичните възли“ (2).

През 1963 г. се извършва лимфография на тестис чрез инжектиране на метиленово синьо в тестиса и на рентген контрастно вещество в оцветените в синьо лимфни съдове на ингвиналния канал (3). Авторите приели, че са изобразили „първичен комплекс“ от ограничен брой лимфни възли, дрениращи тестиса. Те също установили, че съществува индивидуална вариабилност при различните пациенти, която трябва да се взема под внимание при хирургично лечение на тестикуларен карцином.

През 1965 г. е извършена лимфография на гърда чрез директно инжектиране в лимфната

система на гърдата (4). Това е осъществено след канюлиране на лимфните съдове в близост до ареолата след директно инжектиране на синьо багрило 12 до 18 часа преди операцията.

През 1969 г. Ramon Cabanas завършва в Парагвай своята дипломна работа. Той използва лимфография, за да изучи лимфния дренаж и локализацията на лимфните възли на различни видове карцином. Работата му обхваща 250 лимфографии, извършени между 1965 и 1968 г. при тумори на пениса, тестиса, гърдата, меланом, ануса, ректума и при лимфоми. По това време лечението на рака на пениса включвало двустранна ингвинална лимфна дисекция, придружавана от много усложнения. Cabanas стигнал до извода, че ще бъде „интересно да се открие прецизна диагностична процедура, която да позволи дефиниране на прецизни индикации и обхват на хирургичното лечение.” Той установил наличието на ограничен брой лимфни възли в повърхностната ингвинална област до вена *epigastrica superficiales*. През 1976 г. Cabanas (5) представил продължение на своята работа върху карцинома на пениса пред Society of Surgical Oncology в Ню Йорк. Cabanas прави изводите, че регионалната лимфаденектомия може да се извършва селективно на базата на статуса на сентинелните лимфни възли и че сентинелните лимфни възли (СЛВ) могат да бъдат по-добър прогностичен фактор.

Голямата крачка напред на Cabanas е поставянето на основните принципи на концепцията за сентинелните лимфни възли. Също важни са идеята и демонстрирането, че биопсията на СЛВ трябва да предхожда дефинитивната лимфаденектомия. Патологоанатомичният статус на СЛВ осигурява извършване на селективна лимфаденектомия. Като недостатък на работата на Cabanas се определя пропускането на индивидуална вариабилност на лимфните вериги. Поради това в последствие при следващи проучвания не винаги се откриват негативни ЛВ от второ ниво при негативен СЛВ на Cabanas.

През 1993 г. Alex и Krag (6) първи публикуват проучване на възможността за идентифи-

циране на сентинелни възли чрез радионуклеотиди. При изследване върху котки установили, че:

1. съществува 100% съответствие между резултатите от маркирането на СЛВ с метиленово синьо и чрез радионуклеотиди;
2. СЛВ могат да бъдат прецизно локализирани чрез ръчна гама сонда;
3. навлизането на радиоактивното вещество в СЛВ е бързо (по-малко от 30 мин.);
4. радиоактивното вещество се задържа в лимфните възли поне 8 часа и
5. радиоактивното вещество не мигрира в значителна степен извън СЛВ.

МЕТОДИ ЗА ВИЗУАЛИЗИРАНЕ И ОТКРИВАНЕ НА ЛИМФНИ ВЪЗЛИ

По настоящем съществуват три вещества, чрез които е възможно откриване на сентинелни лимфни възли и съдове: *оцветители за визуално откриване, рентген контрастни вещества и радиоактивни материали* за локализиране чрез сцинтиграфско изследване или чрез ръчни гама сонди. Голямото разнообразие от съществуващи вещества улеснява въвеждането на хирургията на сентинелните възли.

Оцветители за визуално откриване

Оцветители за изследване на лимфния дренаж при хора се използват още от 1923 г. (7). Първото съобщение за използване на метиленово синьо за представяне на дрениращите лимфни възли е на Morton и сътрудници при случай на малигнен меланом в ранен стадий.

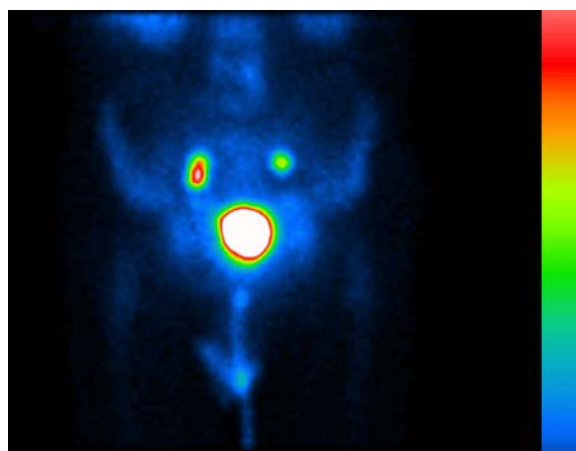
Няколко изследователи съобщават за потенциалната възможност на различни оцветители (индиго кармин, Берлинско синьо, небесно синьо, карбон, хлорифил, изосулфатно синьо, патен блау) при хирургичното лечение на лимфни метастази (8 – 11) Най-често използвани за хирургия на СЛВ са изосулфатното синьо и патен блау. Времето на инжектиране на оцветителя е от особена важност. При ранно прилагане СЛВ може да се обезцветят и да се бележат вторичните ЛВ.

Рентген контрастни вещества, използвани за визуализиране на лимфни възли

Първи съобщения за инжектиране в тъкани на колоида тории диоксид са от 1930 г. През 1952 г. Kinmonth (12) започва разработване и анализиране на лимфографията за клиничната практика. Той инжектира патен блау в интерстициума на ръката или стъпалото за визуализиране на лимфните съдове, след което ги канюлира и инжектира ренген контрастно вещество. По този начин се осъществява детайлна рентгенография на човешката лимфна система. Директната лимфография повишава знанията ни за анатомията и дава възможност за нови диагностични процедури. (11,13 – 15) Тази техника е придобила особена популярност във времето преди компютърната томография за анализиране на състоянието на ретроперитонеалните лимфни възли. Било е възможно изобразяване на значителни (но не и минимални) лимфни метастази.

Радионуклеидни вещества за целите на сцинтиграфията

След Втората световна война са разработени радиофармацевтични разтвори за интерцициално инжектиране с цел „да се облъчат селективно туморните метастази по пътя на разпространението им“ (16). Тази техника (в нетерапевтични дози) е адаптирана за изучаване на лимфната анатомия с диагностична цел на пациенти с карцином на маточната шийка (17), гърдата (18 – 20), белия дроб (21), ректума (22, 23) и простатата (24 – 26) (*фиг. 1*).



Фиг. 1. Лимфосцинтиграфия при пациент с карцином на простатната жлеза (личен материал)

При нея се аплицира радиоактивно маркиран колоид в интересувания ни орган. Преминалия в лимфните пътища колоид се дренира в определени лимфни възли и от там се фагоцитира от клетките на ретикуло ендотелната система. След известен период на латентност, зависещ от периода на полуразпад на използвания радионуклеотид и от скоростта на изхвърляне на колоида, може да се измери сцинтиграфското обогатяването в определените лимфни възли.

Technetium-99m (^{99m}Tc) е въведен, за да замени радиоактивното злато поради по-голямата му безопасност. Той притежава кратък живот на полуразпад (6 часа), ниска доза за пациента, няма значителна бета емисия и има добра енергия за откриване (27, 28).

Друг фактор, влияещ върху качеството на лимфната сцинтиграфия, е големината на радионуклеотидните частици (*таблица 1*). В идеалния случай големината на частиците не трябва да е $< 4\text{nm}$ и $>$ от 100nm .

Таблица 1. Радионуклеотиди – големина, предимства и недостатъци

Радиону - клеотид	Големи на (nm)	Предимства	Недостатъци
Колоид Au 198	3-5	бързо обогатяване, хомогенност	висока доза облъчване, β -частици 412 KeV
Nanocoll (Tc 99m -alb.-coll.)	< 80	високо обогатяване	относително тежко изхвърляне
Tc 99m серен колоид	10	високо обогатяване, ограничен бай-пас ефект	нехомогенност
Tc 99m -Humanalbumin	4nm-1nm	бързо отделяне, добро представяне на течност	късо обогатяване

При твърде малки частици се стига до пенетрация през капилярната мембрана, поради което в крайна сметка не се достига до последващо обогатяване на лимфната система. При по големи частици изхвърлянето е твърде бавно и се стига до фагоцитоза на мястото на апликацията. Поради тази причина не се достига до обогатяване на дрениращите лимфни възли или то протича много бавно.

Лимфни съдове и възли. Транспорт в лимфната система

Лимфните капиляри имат отвори, през които частиците от екстрацелуларната течност навлизат в тях и се транспортират. Лимфните капиляри имат свойството да се свиват и отпускат на всеки 2 – 3 минути. Обратното вливане е предотвратено от наличието на клапи. По този начин транспортираните частици достига до лимфния възел. Колкото по малка е частицата толкова скоростта на пренасяне е по-бърза.

От едно място на паренхима на органа най-често следва транспортиране само в един или в малко лимфни възли. Броят на достигнатите от едно място лимфни възли в различните региони на тялото е различен (например много повече са при ректума отколкото при гърдата). (29, 30)

Лимфосцинтиграфия

След итерстициална апликация, радиоактивно маркираният колоид се поема от лимфния поток и се транспортира до лимфните възли. Те могат да се визуализират чрез сцинтиграфия или могат да се достигнат и открият със сцинтилационна измервателна сонда (хирургична гама сонда).

След перитуморална апликация на Tc – NanocolI транспорта на малка част от количеството аплициран колоид може да се наблюдава сцинтиграфски в следващите 24 часа. За няколко минути се представят лимфните пътища и след половин до 2 часа може да се отстрани първият лимфен (сентинелен) възел. Транспортът на частицата продължава и на следващия ден, когато се представя доста по-голямо количество лимфни възли в сравнение с първия час от аплицирането.

Белтъчният колоид Tc – NanocolI (Amersham/Nycomed) има големина на частицата < 80nm, най-често 40nm. Освен него за диагностика на СЛВ главно в USA се използва Tc – серен колоид със сравними по големина частици. След час са транспортирани около 3% от колоида от мястото на апликацията, а след 17 часа около 17%. В този момент част от колоида пресича лимфните възли и достига кръвоносните съдове. Черният дроб и далакът са неясно представени и една част от технециума напуска тялото през бъбреците и пикочния мехур.

Биодистрибуция на 99m Tc–Nanokoloid

Биодистрибуцията на радиофармацевтика се различава чувствително при различните области на приложение на сентинелна лимфаденектомия.

След субкутанно инжектиране на 99m Tc – Nanokoloid следва транспорт на маркера през лимфните влакна в регионалните лимфни възли и съхраняването му от ретикуларните клетки във функциониращите лимфни възли. Обогатяването на единични лимфни възли е типично в големите граници от 0.01 до 1% от активността (31). Голяма част от наноколоида се фагоцитира от хистиоцитите на мястото на инжекцията. При карцинома на гърдата и малигнения меланом ретенцията на 99m Tc – Nanokoloid на мястото на инжекцията надминава 95% (32). Друга част достига кръвоносните съдове и се отлага предимно в RES на черния дроб, далака и надкосницата. Малка част се отделят през бъбреците (33).

Според единични проучвания при интрапростатната инжекция ретенцията на 99m Tc – Nanokoloid в простатата е само около 10%. Една част от около 25% от аплицираната активност се влива веднага след инжекцията трансуретрално в пикочния мехур. Две трети от радиомаркера достигат през кръвта в RES на черния дроб, надкосницата и далака. Транспортът на маркера през лимфните съдове води до обогатяване в регионалните лимфни възли между 0.005% и 0.5%.

В заключение може да се каже, че откриването и отстраняването на сентинелни лимфни възли при малигнени заболявания е

предизвикателство към хирурга, изискващо интердисциплинарен подход и сътрудничество. В исторически аспект концепцията за сентинелни лимфни възли е претърпяла дълъг период на развитие и преосмисляне, за да се достигне до съвременното ниво на разбиране и практическо приложение.

КНИГОПИС

1. Gray JH, *The relation of lymphatic vessels to the spread of cancer. Br J Surgery* 1938; 26: 462-95

2. Weinberger JA, Greaney EM. *Identification of regional lymph nodes by means of vital staining dye during surgery of gastric cancer. Surgery, Gynecology & Obstetrics* 1950; 90: 561-7

3. Busch RM, Sayegh ES. *Roentgenographic visualization of human testicular lymphatics: a preliminary report. J Urol* 1963; 89: 106-10

4. Hallsel JT, Smith JR, Bentlage CR, Humphreys JW. *Lymphatic drainage of the breast demonstrated by vital staining and radiography. Ann Surg* 1965; 162: 221-6

5. Cabanas RM. *An approach for the treatment of penile carcinoma. Cancer* 1977; 39: 456-66

6. Alex JC, Krag DN. *Gamma-probe guided localization of lymph nodes. Surg Oncol.* 1993; 2(3): 137-43

7. Braithwaite LR. *The flow of lymph from ileocecal angle, and its possible bearing on the cause of duodenal and gastric ulcer. Br J Surg* 1923; 11: 7-26

8. Eicher E, Goldberg I, Bove ER. *Am J Obstet Gynecol. In vivo studies with direct sky blue of the lymphatic drainage of the internal genitals of women. 1954 Jun; 67(6): 1277-87*

9. Enquist IF, Block IR. *Rectal cancer in the female: selection of proper operation based upon anatomic studies of rectal lymphatics. Progress in Clinical Cancer* 1966; 2: 73-85

32. Nopajaroonsri C, Simon GT. *Phagocytosis of colloidal carbon in a lymph node. Am J Pathol.* 1971 Oct; 65(1): 25-42.

10. Averette HE, Hudson RC, Viamonte MI Jr, Parks RE, Ferguson JH. *Lymphangiadenography (lymphography) in the study of female genital cancer. Cancer.* 1962 Jul-Aug; 15: 769-75.

11. Averette HE, Hudson RC, Ferguson JH. *Lymphangiadenography: applications in the study and management of gynecologic cancer. Cancer.* 1964 Sep; 17: 1093-107

12. Kinmonth JB. *Lymphangiography in clinical surgery and particularly in the treatment of lymphoedema. Ann R Coll Surg Engl.* 1954 Nov; 15(5): 300-10

13. Jackson L, Wallace S, Farb SN, Parke WW, Toy F. *Cervical lymphangiography. Laryngoscope.* 1963 Jul; 73: 926-41.

14. Wallace S, Jackson L, Greening RR. *Clinical applications of lymphangiography. Am J Roentgenol Radium Ther Nucl Med.* 1962 Jul; 88: 97-109

15. Viamonte M Jr, Myers MB, Soto M, Kenyon NM, Parks RE. *Lymphography: its role in detection and therapeutic evaluation of carcinoma and neoplastic conditions of the genitourinary tract. J Urol.* 1962 Jan; 87: 85-90.

16. Fisch UP, Sigel ME. *Cervical lymphatic system as visualized by lymphography. Ann Otol Rhinol Laryngol.* 1964 Dec; 73: 870-82.

17. Sherman AI, Ter-pogossian M. *Lymph-node concentration of radioactive colloidal gold following interstitial injection. Cancer.* 1953 Nov; 6(6): 1238-40.

18. Gitsch E, Philipp K. *Radionuclide-guided radical surgery for cervical cancer. Baillieres Clin Obstet Gynaecol.* 1988 Dec; 2(4): 867-75.

19. Gasparini M, Andreoli C, Rodari A, Costa A, Buraggi GL. *Lack of efficacy of lymphoscintigraphy in detecting axillary lymph node metastases from breast cancer. Eur J Cancer Clin Oncol.* 1987 May; 23 (5): 475-80.

20. Agwunobi TC, Boak JL. *Diagnosis of malignant breast disease by axillary lymphoscintigraphy: a preliminary report. Br J Surg.* 1978 Jun; 65 (6): 379-83.

21. Matsubara S, Umehara I, Shibuya H, Okuyama T, Horiuchi J, Suzuki S, Suzuki H, Ebuchi M. *Radionuclide lymphoscintigraphy performed on the mastectomized chest wall. Cancer.* 1986 Sep 15; 58 (6): 1225-30

22. Bethune DC, Mulder DS, Chiu RC. *Endobronchial lymphoscintigraphy (EBLS). New diagnostic modality. J Thorac Cardiovasc Surg.* 1978 Oct; 76 (4): 446-52

23. Arnaud JP, Bergamaschi R, Schloegel M, Ollier JC, Haegele P, Grob JC, Adloff M. *Progress in the assessment of lymphatic spread in rectal cancer. Rectal endoscopic lymphoscintigraphy. Dis Colon Rectum.* 1990 May; 33 (5): 398-401.

24. Ege GN, Cummings BJ. *Interstitial radiocolloid iliopelvic lymphoscintigraphy: technique,*

anatomy and clinical application. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 1980 Nov; 6 (11): 1483-90

25. Gardiner RA, Fitzpatrick JM, Constable AR, Cranage RW, O'Donoghue EP, Wickham JE. Improved techniques in radionuclide imaging of prostatic lymph nodes. *Br J Urol.* 1979 Dec; 51 (6): 561-4.

26. Raghavaiah NV, Jordan WP Jr. Prostatic lymphography. *J Urol.* 1979 Feb;121(2):178-81. 52. Kontturi M, Lukkarinen O, Vihko P, Vihko R. Radioimaging of lymph node involvement in prostatic carcinoma. *Scand J Urol Nephrol Suppl.* 1988; 110: 113-7.

27. Leroy M, Teillac P, Rain JD, Saccavini JC, Le Duc A, Najean Y. Radioimmunodetection of lymph node invasion in prostatic cancer. *Cancer.* 1989 Jul 1; 64 (1): 1-5

28. Strand SE, Bergqvist L. Radiolabeled colloids and macromolecules in the lymphatic system. *Crit Rev Ther Drug Carrier Syst.* 1989; 6 (3): 211-38.

29. Bergqvist L, Strand SE, Persson BR. Particle sizing and biokinetics of interstitial lymphoscintigraphic agents *Semin Nucl Med.* 1983

Jan; 13 (1): 9-19

30. Beitsch PD, Clifford E, Whitworth P, Abarca A. Improved lymphatic mapping technique for breast cancer. *Eur J Nucl Med* 26 (suppl.) (1999) 95-90

31. Bourgeois P, Noraret JM, Hertens D et al. Intradermal and paratumoral injection (of radiocolloid) after intramammary and peritumoral injection (of radiocolloid) for the imaging of the sentinel nodes in breast cancer. *Eur J Nucl Med* 26 (suppl.) (1999) 65

32. Bongers V, Borel Rinkes IH, Barneveld PC, Canninga-van Dijk MR, van Rijk PP, van Vloten WA. Towards quality assurance of the sentinel node procedure in malignant melanoma patients: a single institution evaluation and a European survey. *Eur J Nucl Med.* 1999 Feb; 26 (2): 84-90.

33. Britten AJ. A method to evaluate intra-operative gamma probes for sentinel lymph node localisation. *Eur J Nucl Med.* 1999 Feb; 26 (2): 76-83

34. Bermann C, Williamson R, Guiliano R et al. Towards quality assurance of sentinel node procedure in malignant melanoma patients: a single institution evaluation and European survey. *Eur J Nucl Med* 26 (suppl.) (1999) 66.

**АНАЛИЗ НА ПОВЕДЕНИЕТО ПРИ T1 РАК НА ПИКОЧНИЯ МЕХУР,
КРИТИЧНИТЕ МОМЕНТИ, ТРУДНИТЕ РЕШЕНИЯ, ДОБРИЯТ ИЗБОР****Марияновски В., Оцетов Ал., Зозиков Б.**

Секция по спешна и детска урология, МБАЛСМ "Н.И.Пирогов"

**ANALYSIS OF THE TREATMENT OF T1 BLADDER CANCER, THE CRITICAL
MOMENTS, THE DIFFICULT DECISIONS, THE GOOD CHOICE****Mariyanovski V., Otzetov Al., Sosikov B.**

Section of emergency and pediatric urology, MHATEM "N.I.Pirogov"

РЕЗЮМЕ

Авторите обръщат внимание на многообразието на факторите, които влияят при вземането на решение за адекватно и правилно поведение при повърхностен и мускулоинвазивен тумор на пикочния мехур. Базират се на литературни данни и на собствения клиничен опит. Работата е дискусия за цената на търпението и за неговите разумни граници. Анализират се критичните моменти, търси се верния път към добрия избор. Спират се точно на този стадий на заболяването (T1 стадий), защото точно при него е границата на по-консервативното и определено агресивното поведение, там е границата между ТУР и радикалната цистопростатовезикулектомия.

КЛЮЧОВИ ДУМИ: рак на пикочния мехур, ТУР, последваща резекция, грейдинг, стейджинг.**ABSTRACT**

The authors pay attention on the multiple factors, which influence the decision taking for adequate and right behavior for superficial and muscle invasive tumor of the urinary bladder. They base their conclusions on literature dates and own clinical experience. The article is a discussion for the price of the patience and for its reasonable boarders. The authors analyze the critical moments and look for the correct way for the good choice. They analyze exactly this stage of the disease (T1), because exactly there is the boarder for more conservative and decisively aggressive behavior, there is the boarder between the TUR and the radical cystectomy.

KEY WORDS: bladder cancer, TUR, secondary resection, grading, staging.

Преходно клетъчният карцином има многообразна клинична картина на протичане и ходът на заболяването е строго индивидуален. Точната преценка за риска от рецидив и прогресия на заболяването е изключително важна за правилното терапевтично поведение. Стремехът за минимална инвазивност и максимална сигурност много пъти прилича на ходене по ръба на бездна. Търпението и педантичното диспансерно проследяване понякога са по-

обременяващи за психиката на пациента отколкото ранната и радикална операция – цистектомия и изграждането на нов мехур. Лекарят многократно е измъчван от въпроса до къде се простира разумното изчакване и къде започва неоправданият риск. Границата е толкова размита, че по този въпрос няма еднозначен отговор в световен мащаб и търсенето му протича с много за и против.

Безспорно е поведението при чисто

повърхностните (T_a) и при чисто мускулоинвазивни тумори (T₂) – при първите е показан ТУР, с или без адювантна имунотерапия, а при вторите цистектомия с нов мехур. Голямата трудност е при T₁ туморите. Това са туморите, които навлизат в дълбочина в lamina propria, но не стигат до мускулния слой на пикочния мехур.

Критичните моменти

T₁-преходно клетъчният карцином на пик. мехур заема 30% от тъй наречените повърхностни тумори (1). T₁ туморите имат различен grading – от 1 до 4 и биват високо-, средно- и ниско- диференцирани, 4-та степен съответства на недиференцираните или анапластичните варианти. С нарастването на грейдинга прогнозата става все по-неблагоприятна. Много дискусии в специализираната литература се водят по отношение на T₁G₃ туморите. Тези тумори от една страна са повърхностни, а от друга са ниско диференцирани и имат голям злокачествен потенциал. За много уролози този вид тумор е абсолютна индикация за ТУР поради това, че е повърхностен, а за не по-малка част той е абсолютна индикация за незабавна цистектомия (2, 3). Аргументите и на едните и на другите са безспорни и убедителни. Stockle et al. съобщават за 5-годишна преживяемост на 90% от пациентите, които са били подложени на цистектомия в момента на диагнозата, но 62% преживяемост, ако цистектомията не е била извършена до момента на поява на рецидив (4). В такива случаи нашето решение до голяма степен зависи от възрастта на болния и неговата воля след разясняването на плюсовете и минусите на всяка от методиките. Очевидно е и значението на патолога – неговият опит и професионална подготовка. На преден план излиза и необходимостта от добра колаборация между уролог и патолог.

ТУР-предимства и недостатъци

На теория един ТУР е “коректен”, когато:

- отстранява тумора изцяло;
- отделно се резецира основата на тумора (в този материал задължително трябва да попадне част от мускулатурата на мехура, за да е възможна преценка на дълбочината на ин-

вазията). Не може от патолога да се очаква коректен staging, ако урологът не е резецирал компетентно мускулатурата на мехура.

- отделно се резецират и изпратят за хистологичен анализ ръбовете (т.е. резекционните линии) на тумора, за да е ясно и сигурно радикалното му отстраняване в околоръст.

В нашата практика се опитваме да извършваме ТУР точно по този начин.

Изпратеният за хистологичен анализ материал трябва да бъде достатъчен и без значителни термични промени, така че патологът да може да отговори на въпросите за вида, грейдинга и стейджинга на тумора.

На всеки, който обаче се е занимавал с ТУР, е ясно колко трудно се изпълнява “коректен” ТУР и от колко различни фактори е обусловено това. ТУР на нефиксираните части на мехура е доста затруднен. Коректното изпълнение нерядко е затруднено от изтънялата мехурна стена и опасността от перфорация, в други случаи затрудненията произтичат от трабекулирания строеж на мехура или от раздразването на n. obturatorius, от близостта на остиумите или от “неудобното” разположение на тумора, така че операторът не е сигурен дали вижда изцяло неоплазмата. Поради всички тези трудности патологът не винаги получава материал, в който има тумор с лигавица и мускулен слой и отделно дъно и резекционна линия. Често се случва той да получи за анализ само един препарат от фрагментиран тумор.

Колкото и да се стараем и при нас в 20-25% от случаите не е възможно да се изпрати отделно дъно и резекционна линия.

Такъв препарат вече предопределя и непълна патохистологична диагноза. Към всичко това се прибавя разбира се и опита на хирурга. Ясно е обаче, че не винаги с просто око може да се прецени до къде се простират границите на тумора и дали видимата част не е само “върхът на айсберга”. Това е особено валидно за тъй наречените солидни тумори. В по-добре оборудваните центрове в такива случаи се прибавя и до PDD (фото динамична диагностика). След венозна апликация на аминолевулинова киселина се използва флуоресцирането на туморните маси и те се отстраняват. В центрове,

където такава техника липсва, се разчита на усета на хирурга. В нашата практика при солидни тумори сме по-склонни към по-агресивно и радикално поведение, докато при туморите “на краче” опитваме по-често ТУР. Все още не сме страна, която може да си позволи фото- и видеодокументация на интервенцията, така че хирургът решава кога да спре. След всичко казано до тук става ясно защо при различните хирурзи и при различните урологични центрове има голяма разлика в честотата на рецидивите на тумори, диагностицирани хистологично след първа ТУР като T1 тумори. Очевидно понякога се касае за рецидив, а понякога за рест. Става ясно и защо в някои водещи центрове към познатата TNM класификация се прибавя и допълнителна буква R-TNMR, където R-рест често и дискретно съобщава за невъзможността за радикална ексцизия. Болните в нашата клиника приключват лечението си със задължително стадиране по TNM системата. С казаното дотук обръщаме внимание на многобройните нюанси на един T1 преходно клетъчен тумор и на причините за различното му поведение като склонност към рецидивирание и прогресиране.

Трудните решения

Оттук възниква и проблемът за трудното решение – дали да бъдем по-консервативни и да подходим с ТУР и интравезикална имунопрофилактика или да бъдем агресивни в терапията – незабавна и сигурна цистектомия с всичките и опасности и неудобства на голямата интервенция.

И ние както и много други центрове се опитваме да “отложим” отговора на горния въпрос с тъй наречената “последваща резекция” (second look). Това е повторна резекция, 20-40 дни след първата, когато хирургът съобразно отговора на патолога коригира нещо пропуснато при първата резекция – допълнително изрязва от основата на тумора или дорезецира от страничните ръбове ако резекционните линии са били туморно поразени. Ние извършваме тази резекция 3-4 седмици след първата, някои автори препоръчват това да стане още на 7 ден след първата (5). Организационен и финансов проблем е, че клиничната пътека не

предвижда такова поведение, въпреки че именно това поведение е стандарт във водещите урологични центрове. Според водещи автори (6, 7 и 8) вторият ТУР открива голям процент резидуални тумори, които биха били отчетени като рецидиви при рутинното поведение на контролни цистоскопии – всеки 3 месеца през 1-та година след ТУР, а в 10% от случаите се стига до ристейджинг и туморите биват отговорени като мускулоинвазивни – тоест възниква индикация за по-агресивна терапия, а именно цистектомия. В някои центрове е възприета тактика за следрезекция, само ако след първия ТУР има положителна за туморни клетки цитология, а не като рутинна интервенция. Ние извършваме “вторична резекция”, ако има хистологична верификация за туморно ангажирани резекционни линии и основа и ако хирургът не е удовлетворен от радикалността при първия ТУР.

В урологичната практика е известно и се практикува тъй наречената контролирана перфорация на мехура при наличие на дълбока инвазия на стената. Тоест резецира се толкова радикално, че се стига в извънмехурното пространство. Напоследък се появяват обаче и контрааргументи на тази практика. Естествено извършването на такъв ТУР говори за добро владение на техниката и малцина са уролозите, които могат да контролират една мехурна перфорация с цел да бъдат радикални и без при това да се наложи отворена ревизия. Напоследък в литературата обаче се появиха и основателни въпроси. А именно, дали по този начин един вътремехурен процес не се прави ятрогенно извънмехурен, тъй като е известно, че туморът на пикочния мехур може да се разпространява чрез имплантация. Така възникват нови съмнения за ползата и вредата от такова поведение. Дали вместо такъв героичен ТУР не е по-добре да се премине направо към цистектомия. Ние сме по-склонни да пристъпим към цистектомия, отколкото да задълбочаваме прекалено трансуретралната резекция.

Добрият избор

В заключение може да обобщим, че T1 туморите на пикочния мехур представляват

едно истинско предизвикателство за възможностите на уролозите. Тази патология изисква взаимните усилия и добра колаборация между уролог и патолог, за да бъде гарантирано най-доброто поведение за всеки индивидуален пациент. Прецизната патологична диагноза е също много трудна и до голяма степен субективна. Правени са опити за преценка на едни и същи хистологични препарати от различни патолози и до голяма степен са получавани много и обезпокояващо разнопосочни отговори при стадирането и определянето на грейдинга на тумори в стадий T1. Така например в проспективно изследване, извършено в Шотландия, било изследвано каква е интерпатологичната вариация на хистологичната преценка на T1G3 туморите (9). Пълен консенсус по отношение на грейдинга и стейджинга бил постигнат едва в 20% от случаите. Това показва още веднъж пред какви затруднения е изправен урологът при преценката на тумор в стадий T1 и колко опит и индивидуален подход е необходим, за да се предложи на пациент, който страда от такъв тумор оптималното лечение. Логичен е стремежът на лекарите в клиниката ни, пациентите да бъдат разделени на такива с нисък, среден и висок риск и съобразно това да се избира терапевтичното поведение. От казаното дотук става ясно колко голяма прецизност от страна на уролози и патолози трябва да се разположи на тази тясна ивица – lamina propria, за да получи пациента адекватно лечение и колко е трудно това.

КНИГОПИС

1. Herr H, Jakse G. pT1 bladder cancer. *Eur Urol* 1991; 20: 1-8.

2. Jakse G, Loidl W, Seeber G, et al. Stage T1, grade 3 transitional cell carcinoma of the bladder: an unfavorable tumor? *J Urol* 1987; 137: 39-43.

3. Patard JJ, Moudouni S, Saint F, Rioux-Leclercq N, Manunta A, Guy L, et al. Tumor progression and survival in patients with T1 G3 bladder tumors; multicentric retrospective study comparing 94 patients treated during 17 years. *Urology* 2001; 58: 551-6.

4. Stockle M, Alken P, Engelmann G, Jacobi H, Riedmiller H, Hohenfellner R. Radical cystectomy-often too late? *Eur Urol* 1987; 13: 361-7.

5. Brauers A, Büttner R, Jakse G. 2nd Resection and prognosis in primary high risk superficial bladder cancer. *J Urol* 2001; 165: 808-10.

6. Herr HW. The value of a second transurethral resection in evaluating patients with bladder tumors. *J Urol* 1999; 162:74-6.

7. Schweibold H, Treiber U, Kùbler H, Ley H, Hartung R. Significance of 2nd transurethral resection for T1 bladder cancer. *Eur Urol* 2000; 37 (Suppl 2):11

8. Schips L, Augustin H, Zigeuner R, Trummer H, Pummer K, Hubner G. Is a second transurethral resection justified in patients with newly diagnosed superficial bladder cancer? *Eur Urol* 2000; 37 (Suppl 2); 111.

9. Grigor Km, Bollina. Interpathologist variation in the assessment of G3pT1 bladder carcinoma. *Eur Urol* 1996; 30 (Suppl 2): A850.

АДРЕС ЗА КОРЕСПОНДЕНЦИЯ

Д-р Валери Марияновски

Клиника по урология

МБАЛСМ "Н.И.Пирогов"

бул.Томлебен 21- София 1606

ИЗИСКВАНИЯ КЪМ АВТОРИТЕ:

Редакторският колектив на списание УРОНЕТ с готовност приема и публикува оригинални научни трудове, обзори, казуистики, научни дискусии, писма на читатели, рецензии, съобщения за предстоящи и впечатления от проведени медицински научни събития в областта на урологията, нефрологията, трансплантологията и всички свързани с тях медицински специалности.

Всички научни трудове се представят във следната форма за публикуване:

- 1. Заглавна страница (заглавие на статията, инициали и имена на всички автори, име на институцията, адрес за кореспонденция) на български и английски;*
- 2. Резюме на български и английски;*
- 3. Ключови думи на български и английски;*
- 4. Текст, разделен на: въведение, материали и методи, резултати, дискусия, литературна справка;*
- 5. Легенда на илюстрациите и таблиците.*

Литературна справка:

С цел унифициране на стандартите на публикуване у нас с тези на научните публикации в списания с импакт фактор в чужбина, сме възприели правилата на стила Ванкувър. Цитирането на авторите от литературната справка става по реда, по който те се появяват в текста и се номерират с арабски цифри в скоби. Например, ако трябва да цитираме за пръв път в текста авторите Морис и сътр., на мястото, където трябва да се цитират, се появява (1) и съответно в списъка на литературната справка цитираният автор заема позиция 1.

Желаещите да публикуват в УРОНЕТ изпращат компютърна разпечатка и дискета на съответния научен труд, както и декларация, че предоставената научна работа не е публикувана или предоставена за публикация в друго научно списание.

Адрес:

Д-р М. И. Георгиев

Катедра по Урология

УМБАЛ "Александровска"

1431 София, ул. "Г. Софийски" №1

Тел., факс: 02 957 34 81

